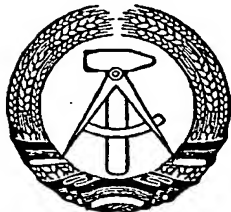


Deutsche
Demokratische
R publik



Amt
für Erfindungs-
und Patentwesen

PATENTSCHRIFT

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

114 806

Zusatzpatent zum Patent: —

Anmeldetag: 11.10.74
(WP C 07 c / 181 639)

Priorität: —

Ausgabetag: 20.08.75

Int. Cl.:
C 07 c, 167/28

Kl.:
12 o, 25/02

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Erfinder: Schwarz, Dr. Sigfrid;
Weber, Gisela

zugleich

Inhaber:

Verfahren zur Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen in Steroiden

114 806

4 Seiten

(52) Ag 141/75 DDR — 9731

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen in Stereoiden mittels Sulfonsäurechloriden der allgemeinen Formel 1



in der R eine N,N-Dialkylaminogruppe oder eine N,N-Bis-(ω -chloralkyl)-aminogruppe bis zu 4 C-Atomen, eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellen soll.

Als Stereoidverbindungen, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren verestert werden können, kommen vorzugsweise solche Verbindungen in Frage, die sich vom 3-Hydroxy-13 β -methyl-gona-1,3,5(10)-trien und 3-Hydroxy-13 β -äthyl-gona-1,3,5(10)-trien ableiten.

Bisher wurde bekannt, daß man phenolische Hydroxylgruppen in Stereoiden der genannten Art mit Säurechloriden der allgemeinen Formel 1 so verestert, daß man die beiden Reaktionspartner in Gegenwart eines sterisch gehinderten Amins zur Reaktion bringt.

Hierbei ist es auf Grund der relativen Reaktionsträgheit der Säurechloride der allgemeinen Formel 1 notwendig, sie im großen Überschuß bei erhöhten Reaktionstemperaturen anzuwenden und lange Reaktionszeiten in Kauf zu nehmen. Dadurch kommt es bei Steroidverbindungen, die neben der phenolischen Hydroxylgruppe noch eine oder mehrere aliphatische oder cycloaliphatische Hydroxylgruppen enthalten, zur Bildung von Di- bzw. Mehrfachestern als Nebenprodukte, die im Laufe des weiteren Verfahrens vom Hauptprodukt – dem phenolischen Ester – abgetrennt werden müssen, beispielsweise durch Kristallisation oder Chromatographie – oder deren Bildung von vornherein durch selektiven, temporären Schutz der aliphatischen bzw. cycloaliphatischen Hydroxylgruppen verhindert werden muß. Beide Varianten sind zeitaufwendig und führen zu Substanzverlusten, was letztlich die Ökonomie des Verfahrens ungünstig beeinflußt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen in Stereoiden mittels Sulfonsäurechloriden der allgemeinen Formel 1 in einem ökonomisch günstigen Reaktionsablauf so zu gestalten, daß gegebenenfalls noch im Molekül befindliche freie aliphatische oder cycloaliphatische Hydroxylgruppen nicht mit verestert werden.

Es wurde gefunden, daß die Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen in Stereoiden, die sich vorzugsweise vom 3-Hydroxy-13 β -methyl-gona-1,3,5(10)-trien und 3-Hydroxy-13 β -äthyl-gona-1,3,5(10)-trien ableiten, mittels Sulfonsäurechloriden der allgemeinen Formel 1, in der R eine N,N-Dialkylaminogruppe oder eine N,N-Bis-(ω -chloralkyl)-aminogruppe bis zu 4 C-Atomen, eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellen soll, dadurch möglich ist, daß man einem zweiphasigen wäßrigen Lösungsmittelgemisch und in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids sowie eines geeigneten quartären Ammoniumsalzes arbeitet.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aus Wasser, einem geeigneten, mit Wasser nicht oder nur beschränkt mischbaren Lösungsmittel, einer Steroidverbindung mit mindestens einer phenolischen Hydroxylgruppe, einem Sulfonsäurechlorid der obengenannten Art, einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid sowie einem geeigneten quartären Ammoniumsalz intensiv rührt.

Als geeignete, mit Wasser nicht oder nur beschränkt mischbare Lösungsmittel können insbesondere Kohlen-

wasserstoffe, Halogenkohlenwasserstoffe, Äther, höhere Ketone sowie höhere tertiäre Alkohole verwendet werden. Als geeignete quartäre Ammoniumsalze kommen insbesondere solche mit voluminösen Kationen in Frage, wie beispielsweise Tetrabutyl-, Tetrapentyl-, Triäthylbenzyl-, Triäthylcyclohexyl-, Triäthyl-octyl- oder Triäthyl-dodecylammonium.

Bezogen auf die Steroidverbindung werden das Sulfonsäurechlorid und das Alkali- bzw. Erdalkalihydroxid im leichten bis mäßigen molaren Überschuß, das quartäre Ammoniumsalz in wenigen Molprozenten eingesetzt.

Die Reaktionsdurchführung erfolgt vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 100°C.

Der besondere Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß phenolische Hydroxylgruppen in Stereoiden mit Säurechloriden der allgemeinen Formel 1 in ökonomisch günstiger Weise so verestert werden können, daß gegebenenfalls noch im Molekül befindliche freie aliphatische oder cycloaliphatische Hydroxylgruppen nicht mit verestert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist neu und wurde bisher noch nicht beschrieben.

Das erfindungsgemäße Verfahren gehört zu den Phasentransferkatalysierten Zweiphasenreaktionen. Diese Reaktionstechnik ist bisher nur vereinzelt zur Gewinnung von Estern, und hier ausschließlich zur Gewinnung von Carbonsäureestern angewandt worden. Derartige Veresterungen werden so durchgeführt, daß man Salze von Carbonsäuren mit Alkylhalogeniden in wäßrigen zweiphasigen Systemen und in Gegenwart geeigneter quartärer Ammoniumsalze alkyliert. Hierbei ist bemerkenswert, daß die Reaktionspartner weitestgehend wasserunempfindlich sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren verfährt nach dem Prinzip der Acylierung einer Hydroxylgruppe durch ein Sulfonsäurechlorid. Das erfindungsgemäße Verfahren unterscheidet sich demzufolge von den bisher bekannten phasentransferkatalysierten Zweiphasenveresterungen nicht nur dadurch, daß nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eine andere Stoffklasse dargestellt wird, sondern auch dadurch, daß eine gänzlich andere Veresterungsmethode angewandt wird und andere Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren verwendet Sulfonsäurechloride der allgemeinen Formel 1 als Acylierungsreagens, also Verbindungen, die wasserempfindlich sind. Es war daher ein überraschender und keinesfalls voraussehender Effekt, daß diese Verbindungen in wäßrigen zweiphasigen Systemen in der erfindungsgemäßen Weise reagieren und nicht zu acylierungsunfähigen Sulfonsäuren hydrolysieren.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herzustellenden β -Sulfonate des 3-Hydroxy-13 β -methyl-gona-1,3,5(10)-trien und 3-Hydroxy-13 β -äthyl-gona-1,3,5(10)-triens besitzen wertvolle biologische Wirkungen, auf Grund dessen sie in der Human- und Veterinärmedizin zur Fertilitätskontrolle eingesetzt werden können. Verfahren zu ihrer Herstellung besitzen daher ein großes volkswirtschaftliches Interesse.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1:

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einem Gemisch von 5 ml organischem Lösungsmittel und 2,5 ml Wasser gibt man unter heftigem Rühren 3,38 mmol Steroidverbindung, 10,1 mmol Alkali- oder

Erdalkalihydroxid, 0,338 mmol quartäres Ammoniumsalz sowie 6,76 mmol Sulfonsäurechlorid.

Man rührt das Gemisch so lange heftig weiter, bis der dc-ische Nachweis einen quantitativen Umsatz des Steroids zum betreffenden Ester anzeigt, wobei gegebenenfalls zwecks Verkürzung der Reaktionszeit bei 50 bis 100 °C gearbeitet wird.

Dann werden die beiden Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wäscht man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Anschließend wird der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. zur Trockne eingeeengt.

Den Rückstand kristallisiert man aus einem geeigneten Lösungsmittel um. Ausbeuten: 80 bis 100% d. Th.

Beispiel 2:

1 g 17 α -Äthinylöstradiol, 0,404 g Natriumhydroxid, 0,128 g Tetrapentylammoniumbromid und 0,97 g N,N-Dimethylamidodisulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml Benzol und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung und Umkristallisation des Rohprodukts aus Methanol erhält man 3-(N,N-Dimethylamidodisulfonyloxy)-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien.

Ausbeute: 84% d. Th.

Fp. 156 bis 158 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +5° (CHCl₃, c = 1)

Beispiel 3:

1 g 17 α -Äthinylöstradiol, 0,404 g Natriumhydroxid, 0,077 g Triäthylbenzylammoniumchlorid und 1,16 g N,N-Diäthylamidodisulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml Chloroform und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung und Umkristallisation des Rohprodukts aus Diisopropyläther erhält man 3-(N,N-Diäthylamidodisulfonyloxy)-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien.

Ausbeute: 91% d. Th.

Fp. 113 bis 115 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +3° (CHCl₃, c = 1)

Beispiel 4:

1 g 17 α -Äthinylöstradiol, 0,566 g Kaliumhydroxid, 0,077 g Triäthylbenzylammoniumchlorid und 1,147 g Pyrrolidinsulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml Chloroform und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung und Umkristallisation des Rohprodukts aus Diäthyläther erhält man 3-(Pyrrolidinsulfonyloxy)-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien.

Ausbeute: 86% d. Th.

Fp. 121 bis 122 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +10° (CHCl₃, c = 1)

Beispiel 5:

1 g 17 α -Äthinylöstradiol, 0,566 g Kaliumhydroxid, 0,089 g Triäthylcyclohexylammoniumbromid und 1,625 g N,N-Bis-(β -chloräthyl)-amidodisulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml Diäthyläther und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung erhält man öliges 3-[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-amidodisulfonyloxy]-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien.

Ausbeute: 100%.

$[\alpha]_D^{25}$: +11,6° (CHCl₃, c = 1)

Beispiel 6:

1 g 17 α -Äthinylöstradiol, 0,566 g Kaliumhydroxid, 0,077 g Triäthylbenzylammoniumchlorid und 1,535 g N,N-Diisobutylamidodisulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml Diäthyläther und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung erhält man öliges 3-(N,N-Diisobutylamidodisulfonyloxy)-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien.

Ausbeute: 100%.

$[\alpha]_D^{25}$: +8,5° (CHCl₃, c = 1)

Beispiel 7:

1,05 g 3,17 β -Dihydroxy-13 β -äthyl-17 α -äthinyl-gona-1,3,5(10)-trien, 0,748 g Calciumhydroxid, 0,099 g Triäthylammoniumbromid und 1,147 g Pyrrolidinsulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml Essigester und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung und Umkristallisation des Rohprodukts aus Diisopropyläther erhält man 3-(Pyrrolidinsulfonyloxy)-13 β -äthyl-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy-gona-1,3,5(10)-trien.

Ausbeute: 80,5% d. Th.

Fp. 132 bis 135 °C; $[\alpha]_D^{25}$: -15° (CHCl₃, c = 1)

Beispiel 8:

1,05 g 3,17 β -Dihydroxy-13 β -äthyl-17 α -äthinyl-gona-1,3,5(10)-trien, 0,404 g Natriumhydroxid, 0,108 g Tetra-butylammoniumbromid und 1,24 g Piperidinsulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml Cyclohexan und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung und Umkristallisation des Rohprodukts aus Diisopropyläther erhält man 3-(Piperidinsulfonyloxy)-13 β -äthyl-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy-gona-1,3,5(10)-trien.

Ausbeute: 80% d. Th.

Fp. 79 bis 83 °C; $[\alpha]_D^{25}$: -15,5° (CHCl₃, c = 1)

Beispiel 9:

0,92 g Östradiol, 0,748 g Calciumhydroxid, 0,103 g Triäthyldecylammoniumchlorid und 1,255 g Morpholinsulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml Benzin (Kp. 50 bis 100 °C) und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung und Umkristallisation des Rohprodukts aus Methanol erhält man 3-(Morpholinsulfonyloxy)-17 β -hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien.

Ausbeute: 88% d. Th.

Fp. 173 bis 174 °C

Beispiel 10:

0,91 g Östron, 1,73 g Bariumhydroxid, 0,089 g Triäthylcyclohexylammoniumbromid und 1,16 g N,N-Diäthylamidodisulfonylchlorid werden – wie im Beispiel 1 angegeben – in einem Gemisch von 5 ml tert. Amylalkohol und 2,5 ml Wasser zur Reaktion gebracht.

Nach Aufarbeitung und Umkristallisation des Rohprodukts aus Methanol erhält man 3-(N,N-Diäthylamidodisulfonyloxy)-östra-1,3,5(10)-trien-17-on.

Ausbeute: 94% d. Th.

Fp. 176 bis 180 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +109° (CHCl₃, c = 1)

Potentansprüche:

1. Verfahren zur Veresterung phenotischer Hydroxylgruppen in Steroiden, die sich vorzugsweise vom 3-Hydroxy-13 β -methyl-gona-1,3,5(10)-trien und 3-Hydroxy-13 β -äthyl-gona-1,3,5(10)-trien ableiten, mit Sulfonsäurechloriden der allgemeinen Formel 1



in der R eine N,N-Dialkylaminogruppe oder eine N,N-Bis-(ω -chloralkyl)aminogruppe bis zu 4 C-Atomen, eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellen soll, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in einem zweiphasigen wäßrigen Lösungsmittelgemisch und in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkali-

hydroxids sowie eines geeigneten quartären Ammoniumsalzes durchführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das zweiphasige wäßrige Lösungsmittelgemisch aus Wasser und einem mit Wasser nicht oder nur beschränkt mischbaren Kohlenwasserstoff, Halogenkohlenwasserstoff, Äther, höheren Keton oder höheren tertiären Alkohol besteht.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als geeignete quartäre Ammoniumsalze Tetrabutyl-, Tetrapentyl-, Triäthylbenzyl-, Triäthylcyclohexyl-, Triäthyl-octyl- oder Triäthyl-dodecylammoniumsalze verwendet werden.